



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA
PERSONALIZADA EN EL TRATAMIENTO DE LAS
PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES**

Autor/DNI: Blázquez Valerón, Ana/ 44736792-K

Pascual Castillo, Belén / 50330810-W

Serrano Tomás, María Isabel / 50473506-Y

Tutor: Paloma Bermejo Bescós

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

Es bien sabido que las enfermedades cardiovasculares tienen un gran impacto en los países occidentales. En España, representan la primera causa de muerte; es la segunda en hombres y la primera en mujeres, y provocan el 40% de todas las defunciones ocurridas al cabo del año. Por ello, existen un gran número de medicamentos para tratar estas afecciones (anticoagulantes, betabloqueantes, iECAs,...); algunos de ellos son beneficiosos simultáneamente para varias enfermedades. Sin embargo, a pesar de los nuevos medicamentos actuales, existen determinados casos de pacientes en los cuales el tratamiento es poco efectivo y, en ocasiones, provoca diversos efectos adversos. En gran medida, esto se debe a que la prescripción médica se realiza en base a sus características farmacológicas, quedando demostrado que existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco. Hasta ahora, se tomaba a la población como un conjunto homogéneo, de manera que los medicamentos actuarían igual en todos los individuos. Actualmente se tiene constancia de que la variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de la respuesta variable a los medicamentos¹. Surge así la Farmacogenética, disciplina orientada al estudio de las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos, tanto a nivel de eficacia como de seguridad. Su principal objetivo es el desarrollo de la medicina individualizada, para poder optimizar la eficacia de los fármacos, limitar la toxicidad de los mismos, reducir los costes, y por tanto mejorar la calidad asistencial².

La Farmacogenética ha evolucionado en los últimos años, siendo en la actualidad una de las disciplinas más activas en la investigación biomédica aplicada. Hoy en día se conoce cómo un determinado polimorfismo genético afecta al metabolismo y a la acción de los medicamentos, lo cual supone un importante avance en el mecanismo de prescripción terapéutica que se aleja del empirismo y se basa en la evidencia científica, siendo posible predecir para cada paciente qué fármaco es el que ofrece mayor beneficio terapéutico, cuál es la dosis más segura y efectiva y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética. Esto reducirá sustancialmente la necesidad de hospitalización y los costes asociados^{1,2}.

INTRODUCCIÓN O ANTECEDENTES

La prevención y el tratamiento eficaz de las enfermedades cardiovasculares requiere un alto conocimiento de la enfermedad, exámenes regulares de los factores de riesgo, un tratamiento eficaz de dichos factores de riesgo identificados y la adherencia al tratamiento prescrito. Actualmente, la elección del tratamiento a seguir, la asigna el médico de acuerdo a las características del paciente (edad, sexo, alergias, polimedicación,...) y considerando las recomendaciones de las Guías Clínicas de cada Comunidad Autónoma.

Un hecho conocido es que los individuos responden de forma diferente frente a la terapia farmacológica, y que ningún medicamento es 100% eficaz y seguro en todos los pacientes. En consecuencia, el margen de respuesta a un tratamiento farmacológico es diverso, ya que algunos individuos pueden obtener los efectos esperados, mientras que otros no obtienen un resultado terapéutico e incluso pueden experimentar efectos adversos. La relación existente entre las reacciones adversas de fármacos y las variaciones determinadas genéticamente fue demostrada por primera vez en los años 50, encontrando su explicación en la Farmacogenética³.

La Farmacogenética es la parte de la Farmacología que explica la influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos. Los genes condicionan la aparición y desarrollo de una determinada entidad y forma patológica, y condicionan el modo en el que el organismo manipula el medicamento que se ha introducido, puesto que son los que regulan sus enzimas metabolizadoras específicas o las moléculas de transporte. Estos hechos han dado lugar al concepto de Farmacogenómica, con el que se pretende definir el camino para diseñar y prescribir el fármaco que mejor se adapte molecularmente al «menú» génico de una persona⁴. Llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica de los medicamentos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, optimizará el uso de los mismos, en lo que ya se conoce como “*medicina personalizada*”, entendiéndose como tal la administración a cada individuo del medicamento adecuado a la patología que padece, a las dosis también adecuadas para salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo. La medicina personalizada reconoce que cada paciente es único. Mediante el uso de pruebas diagnósticas específicas, los médicos pueden predecir si un paciente va a

responder al tratamiento, permitiendo determinar la dosis adecuada y la duración. Afortunadamente, se está avanzando mucho en el desarrollo de las técnicas analíticas que nos permiten adentrarnos en la búsqueda del polimorfismo genético.

La búsqueda del impacto de las variaciones del genoma humano en la respuesta a los medicamentos se ha extendido en los últimos años gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano (2003) y, más recientemente, del Proyecto HApMAP Internacional⁵. Nuestro conocimiento de la variación genética aumentó de manera exponencial. Pero a pesar de ello, la transferencia de los conocimientos teóricos de la Farmacogenética a la práctica clínica ha sido un proceso lento y laborioso.

En cuanto a la aplicación de estos conocimientos de Farmacogenética en los fármacos de uso cardiovascular, numerosos estudios que se han llevado a cabo han concluido que los fármacos antihipertensivos no son adecuados para la implantación clínica de esta nueva herramienta. A menudo porque los resultados no pueden ser reproducidos o la relevancia clínica fue baja. Sin embargo, si atendemos a aquellos fármacos más prescritos con interacciones relevantes entre los genes y el fármaco como son los derivados cumarínicos, el clopidogrel y las estatinas, observamos que son candidatos para ser aplicados o ya se están implantando en la clínica para realizar test genéticos y serán comentados con más detalle a continuación⁶.

El primero de los tres grupos de fármacos que vamos a comentar hace engloba a los derivados cumarínicos, en concreto a la warfarina y el acenocumarol, que son fármacos para prevenir la formación de trombos en el sector venoso y se conocen como anticoagulantes orales. Estos son sustancias antagonistas de la vitamina K epóxido reductasa. La vitamina K epóxido reductasa (VKOR) es la enzima encargada de reducir a la vitamina K. La reducción de esta vitamina es importante, ya que es un cofactor esencial para la γ -glutamyl carboxilasa, la cual es la encargada de la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. En este proceso la vitamina K es oxidada, por lo que es necesaria su reducción para volver a ser utilizada. Estos fármacos por tanto, inhiben la VKOR impidiendo así la activación de los factores de la coagulación. Los anticoagulantes orales inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, y X), aunque el ritmo de inhibición no es el mismo para los cuatro factores. Aunque el mecanismo de acción de la

warfarina y el acenocumarol es similar, hay algunas diferencias importantes en su farmacocinética. Por ejemplo, la warfarina presenta mayor actividad que el acenocumarol y mayores RAMSs. Son fármacos donde las reacciones adversas son bastante frecuentes debido a la gran cantidad de interacciones que presenta. La más común son las hemorragias⁷.

A diferencia de los derivados cumarínicos, los antiagregantes plaquetarios previenen los accidentes trombóticos en el sector arterial. El fármaco antiagregante que vamos a estudiar es el **clopidogrel**. El mecanismo de acción antiagregante plaquetario de las tienopiridinas consiste en una inhibición específica de la unión de ADP a su receptor P2Y₁₂, disminuyendo las concentraciones citoplasmáticas de AMP. Tras el tratamiento con dosis repetidas de estos fármacos, se aprecia un descenso en el número de receptores para el ADP, más que una disminución de la afinidad de dicho agonista. Esto explica dos hechos de la farmacodinamia de las tienopiridinas: el efecto fundamental es una inhibición de la agregación plaquetaria inducida con ADP, pero también disminuye la modulación positiva intraplaquetaria inducida con ADP y además explica el tiempo de retardo para observar el efecto antiagregante máximo (2-4 días) y para recuperar el potencial agregante de las plaquetas tras el cese del tratamiento (7-9 días)⁷.

Respecto a las **estatinas**, desde su introducción en terapéutica en los años 80, han supuesto una innovadora línea de investigación en la terapia hipolipemiente. Al tratarse de fármacos con elevada eficacia y la hipercolesterolemia una de las patologías cardiovasculares más prevalentes, en la actualidad suponen el tratamiento de elección en terapéutica y constituyen algunos de los fármacos más vendidos a nivel mundial⁸. Debido a su estructura química muy semejante a HMGC_oA, actúan como antagonistas reversibles y competitivos de la enzima HMGC_oA reductasa, enzima limitante en la síntesis de novo del colesterol, reduciendo su síntesis en los hepatocitos. Como consecuencia, se produce una sobreexpresión de receptores LDL en la superficie de los hepatocitos, que se traduce en una mayor captación de colesterol LDL (c-LDL) de la sangre circulante, disminuyendo su concentración en la misma⁹. Indirectamente, las estatinas tienen efectos adicionales sobre el perfil lipídico aumentando la concentración de colesterol HDL y reduciendo la de triglicéridos. Además, las estatinas presentan propiedades pleiotrópicas mediante la inhibición de isoprenoles que incluyen la acción antioxidante, antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y, en conjunto,

antitrombótica, de ahí que se empleen tanto en prevención primaria como secundaria de eventos cardiovasculares¹⁰.

OBJETIVOS

Este trabajo pretende dar una visión general acerca de los conocimientos teóricos básicos que se tienen sobre la Farmacogenómica cardiovascular y la posibilidad de utilizar, en la consulta clínica, herramientas genéticas para apoyar la decisión farmacoterapéutica, con el objeto de mejorar la eficacia del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Se ha elaborado un análisis de la situación de la Farmacogenética en España a partir de tres terapias que destacan por afectar directamente a la vida del paciente o disminuir la calidad de la misma. En primer lugar hablaremos de la terapia anticoagulante, en la que englobamos aquellos fármacos derivados de las cumarinas (acenocumarol y warfarina), donde la principal preocupación es un control adecuado de la hemostasia, ya que una alteración de la misma puede causar fenómenos hemorrágicos o trombóticos. Este control de la hemostasia se hace mediante el International Normalized Ratio (INR). El INR es la medida internacional para estandarizar el tiempo de protrombina (TP) y su valor de referencia normal está entre 2-3. El tiempo de protrombina, valora la vía extrínseca de coagulación, que es la vía más rápida porque solo va a ver una reacción antes de la formación del factor X. Esta vía es normalmente por donde se inicia la coagulación sanguínea. Se denomina extrínseca porque se va a iniciar con un factor que está fuera del torrente sanguíneo, el factor tisular. El valor normal del TP es de 12 ± 2 segundos. Hasta el momento, en la mayoría de los casos, conseguir la dosis adecuada en este grupo de fármacos para obtener una hemostasia adecuada supone un gran número de analíticas y seguimientos⁷.

Comentaremos también la terapia antiagregante plaquetaria, destacando como fármaco de este grupo el clopidogrel. Los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento crucial para prevenir la trombosis intravascular que ocluye la arteria coronaria y para alterar el curso de la enfermedad aterosclerótica. El fármaco más utilizado es la ácido acetilsalicílico (Adiro), que inhibe de forma irreversible las ciclooxigenasas 1 y 2 y la agregación plaquetaria. Pero cuando el Adiro está contraindicado o no existe una respuesta adecuada a sus efectos, puede administrarse clopidogrel, que por su rapidez de acción y

menor incidencia de reacciones adversas es preferible a la ticlopidina o al trifusal, que en ensayos clínicos han demostrado presentar efectos similares a los del ácido acetilsalicílico⁷.

Finalmente, trataremos la terapia contra la aterosclerosis, que engloba a los fármacos conocidos como estatinas. Esta terapia suele ser bien tolerada pero preocupa por las reacciones adversas que inducen estos fármacos. El efecto adverso más grave es la miopatía, que se caracteriza por debilidad, fatiga muscular y mialgia asociada o no a un aumento de los niveles plasmáticos de creatin-quinasa (CK). Es cierto que su incidencia suele ser baja, pero en raras ocasiones puede progresar a rabdomiólisis con mioglobulinuria e insuficiencia renal aguda que puede llegar a ser mortal¹¹. Las miopatías producidas por las estatinas y otros hipolipemiantes se han atribuido a la inhibición de la síntesis de colesterol en el músculo estriado, y su incidencia aumenta cuando se combinan varios de estos fármacos. La incidencia de miopatías graves se incrementa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo, diabetes, infecciones graves o edad avanzada¹².

Tras el estudio de estas terapias, se pretende conocer cuál es el grado de implantación de la Farmacogenética en los diferentes hospitales españoles, así como las ventajas que se obtienen a nivel de Salud Pública. De igual forma se ha procedido con EEUU, país pionero en desarrollar estas técnicas y ponerlas en práctica a nivel clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información documental en las bases de datos de PubMed y Elsevier, así como revisiones de artículos de revistas como OFIL, European Heart Journal, de laboratorios como Eugenomic e instituciones como la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La mayoría de los estudios consultados han comenzado con el descubrimiento de un efecto indeseable relevante o de una amplia variabilidad en los efectos de un fármaco, y continúan con la búsqueda de la base genética de esa respuesta. En el ejemplo más sencillo, en individuos no respondedores o que lo hacen de forma exagerada a un fármaco, se les mide concentraciones sanguíneas del mismo y se encuentra que varían ampliamente en comparación con quienes responden de la manera habitual a dosis similares. Seguidamente se investiga la ruta metabólica del fármaco y se halla que la enzima responsable de su

metabolismo funciona de forma defectuosa o se encuentra en cantidades inusuales (fenotipo). Finalmente el análisis del gen que codifica la enzima revela variaciones que pueden explicar la cantidad o el funcionamiento anómalo de la enzima (genotipo).

De forma paralela, se recopilaron testimonios en distintos hospitales de la Comunidad de Madrid, entre los que se incluyen el Hospital Universitario Doce de Octubre, el Hospital Ramón y Cajal, el Hospital Clínico de Madrid, el Hospital La Paz y el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. En cada uno de ellos, se acudió a la Unidad de Genética y Farmacia Hospitalaria para obtener información, tanto de médicos como enfermeros y farmacéuticos, sobre el estado actual de implantación de la Farmacogenética tanto de médicos como enfermeros y farmacéuticos. También se obtuvo el punto de vista sobre este ámbito de un doctor de consulta privada que estuvo en contacto con un paciente que solicitó un test de Farmacogenética. Cabe destacar la involucración en este trabajo del presidente de Eugenomic, Juan Sabater Tobella, quien desde el inicio ha aportado testimonios muy interesantes y de gran utilidad para llevar a cabo este proyecto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente en España, teniendo en cuenta los protocolos de las diferentes Comunidades Autónomas¹³, el medicamento más utilizado en la **terapia anticoagulante** es el acenocumarol (Sintrom©), mientras que en EEUU tiende a usarse más la warfarina (Coumadin©).

El problema que presenta el Sintrom es el ajuste de su dosis, ya que se ha demostrado que el 20% de los pacientes que inician el tratamiento sufrirán una hemorragia dentro de los tres primeros meses¹⁴, debido a que la dosis inicial según protocolos es demasiado alta para pacientes con determinados fenotipos de los genes que codifican a las dos enzimas involucradas en el metabolismo del acenocumarol y la warfarina.

En primer lugar, tenemos la enzima VKORC1, la cual es el blanco terapéutico de estos fármacos como hemos visto anteriormente. Para esta enzima se conoce la existencia de un polimorfismo en el que se altera un sitio de unión en la región promotora. Este polimorfismo se denomina rs9923231, y produce una disminución de expresión de dicha enzima, por lo que se requieren menores dosis de warfarina y de accenocumarol para el mantenimiento de la anticoagulación. En segundo lugar, tenemos el citocromo P450 2C9 o

CYP2C9, el cual interviene en el metabolismo de ambos fármacos pero de manera diferente. En el caso de la warfarina, es el enantiómero S-warfarina el más potente. Se reconocen más de 30 variantes alélicas de esta enzima, pero las más destacadas son la CYP2C9*2 y la CYP2C9*3. Ambas codifican proteínas cuyas actividades enzimáticas están reducidas en un 30-40% y 80-90% respectivamente. Esto produce un aumento de la vida media de la warfarina, requiriendo por tanto una reducción de la dosis de warfarina¹⁵. Los cocientes de riesgo reportados por sangrado en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *3/*3 en comparación con el genotipo silvestre *1/*1 es de 2,05 (95%, CI=1,36-3,10) y 4,87 (95%, CI=1,38-17,14) respectivamente. En general, el genotipo CYP2C9 da cuenta del 7-10% de la variabilidad de la dosis de warfarina.

En cuanto al metabolismo del acenocumarol, la presencia de un alelo CYP2C9*3 reduce el metabolismo del normalmente inactivo S-acenocumarol y por lo tanto aumenta la vida media de este enantiómero. Significa por tanto, que el paciente requiere de dosis 19-29% menores de acenocumarol en los portadores de este alelo que en genotipos silvestres, pero también 13-15% menor en portadores de un alelo CYP2C9*2. El riesgo de sobre-anticoagulación y hemorragia grave se incrementa en portadores de la variante CYP2C9*3¹⁴.

Teniendo todos estos conocimientos genéticos en cuenta, se creó por primera vez en 2004 un algoritmo de dosificación para la warfarina conociendo el perfil genético del paciente. Estos algoritmos han ido evolucionando a lo largo del tiempo, y actualmente incluyen en su análisis, los genotipos de CYP2C9 y VKORC, la edad, la superficie corporal, la raza y la condición de fumador. Este tipo de algoritmos han sido adoptados por la FDA y actualmente esta entidad recomienda su uso. Los algoritmos de predicción son el objetivo principal de la Farmacogenética, ya que permitirán el pronóstico de dosis favoreciendo la eficacia y seguridad de los pacientes.

En el año 2011, la ficha técnica de la warfarina en EEUU¹⁶ fue actualizada para incluir el siguiente mensaje: “*se recomienda estudiar los polimorfismos de los genes CYP2C9 y VKORC1 para ajustar la dosis inicial...*”, pero en España no han llegado a adoptarse estas medidas.

Existen además sitios web recomendados por la FDA para calcular la dosis adecuada de warfarina, un ejemplo de esto es la página www.WarfarinDosing.org. Las recomendaciones de esta página están basadas en factores tanto genéticos como ambientales.

A diferencia de EEUU, en España ningún organismo ha aconsejado el uso de estos medios para el cálculo de dosis, y por tanto, se siguen usando las dosis de referencias indicadas en los diferentes protocolos de actuación estándar. Se suele empezar con 20 mg. a la semana en el caso de la warfarina (en el caso del acenocumarol con 10 mg.) y poco a poco se ajusta mediante repetidos análisis⁵, aunque es un proceso lento que puede durar semanas o meses para llegar a la dosis individualizada.

Existen estudios realizados por Franchini M.¹⁷ en el departamento de Hematología del Hospital Carlo Poma (Italia) que revisan los metaanálisis sobre pacientes tratados con warfarina separados en dos grupos. A unos se hizo el ajuste de dosis de forma empírica a través del análisis clínico habitual, y a otro grupo se partió de la dosis calculada según sus genes. En el grupo que se aplicó la Farmacogenética, se obtuvo un valor de riesgo relativo igual a 0,47, es decir, el riesgo de sufrir hemorragia en estos pacientes fue menor de la mitad en comparación con aquellos pacientes que no se les estudió el perfil genético. El ajuste de la dosis se hizo sólo a través de análisis, ya que además hay que tener en cuenta que hay muchos medicamentos que interfieren con las enzimas antes citadas y con muchos aspectos de la dieta o hábitos de vida, que pueden afectar a la farmacocinética del fármaco. El hecho de utilizar la Farmacogenética para calcular la dosis inicial de anticoagulante, no exime de realizar controles periódicos de la coagulación del paciente.

El **Clopidogrel** es un medicamento que se utiliza para desactivar la agregación de las plaquetas y prevenir trombosis en pacientes de riesgo. Es una tienopiridina de segunda generación cuyo metabolito activo se une de manera irreversible a los receptores de membrana de plaquetas purinérgicos P2Y₁₂ durante toda la vida de una plaqueta (~10 días) y antagoniza la agregación plaquetaria mediada por ADP⁸.

La actividad antiplaquetaria del clopidogrel se caracteriza por su capacidad de respuesta interindividual con ciertos genotipos que provoca una inhibición plaquetaria atenuada y eventos cardiovasculares adversos en última instancia⁸.

Es importante tener en cuenta que el clopidogrel es un profármaco, por lo que es su metabolito formado a través de la acción del CYP2C19, el responsable de la actividad farmacológica. Es decir, el esquema mental para poder interpretar las pruebas farmacogenéticas es el inverso del que se tiene para los anticoagulantes cumarínicos que hemos visto anteriormente⁷. En el caso del acenocumarol, los pacientes con el polimorfismo alterado requieren una menor dosis al metabolizar el fármaco más lentamente; en cambio, el clopidogrel requiere metabolizarse para presentar actividad y ejercer su acción terapéutica. De esta manera, si el perfil genético del paciente corresponde a un metabolizador lento, habrá menor concentración de fármaco activo y requerirá una dosis mayor⁸.

Los polimorfismos en CYP2C19, la principal isoforma que media en la bioactivación del clopidogrel, se han asociado con una disminución o un aumento de la función enzimática. El CYP2C19*2 (rs4244285) es el alelo más común de “*pérdida de función*” y se asocia con una alteración de la actividad de clopidogrel, es decir, disminución de la inhibición de las plaquetas. Portadores homocigotos para el alelo de pérdida de función han visto disminuida la inhibición plaquetaria en comparación con los individuos que llevan los alelos de referencia y heterocigotos⁸.

En el síndrome coronario agudo (SCA) y en la intervención percutánea coronaria (ICP), el CYP2C19*2 se ha asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, incluyendo trombosis del stent durante el tratamiento con clopidogrel. La FDA ha emitido una advertencia por la cual informa de que los portadores del alelo de “*pérdida de función*” pueden mostrar una menor capacidad para metabolizar el clopidogrel, con el subsiguiente riesgo de complicaciones tromboembólicas⁸. En este contexto, el Consorcio de Implantación Clínica de la Farmacogenética (CPIC) recomienda que los pacientes con síndrome coronario agudo o que vayan a sufrir una intervención percutánea coronaria, y que presentan una o dos copias del alelo de “*pérdida de función*”, deben recibir agentes antiplaquetarios alternativos (es decir, prasugrel o ticagrelor) con el fin de mitigar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares (ya que éstos últimos no están sometidos a bioactivación por la enzima CYP2C19).

Por el contrario, los portadores del alelo variante de “*ganancia de función*” *17 muestran un mayor riesgo de hemorragia y una mayor protección de los eventos isquémicos. Aún así, estos datos no han sido aún ampliamente comprobados⁸.

Existen siete **estatinas** comercializadas en España: simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina¹⁸. En el año 2001 cerivastatina causó más de 100 mil muertes por rabdomiolisis por lo que se procedió a su retirada del mercado y a la realización de un Genome Wide Association Study publicado en el año 2008 que permitió definir que la mayoría de las estatinas se metabolizan a través de enzimas hepáticas, principalmente a través del CYP3A4 y CYP2C9 y son captadas por la proteína transportadora OATPB1, codificada por el gen SLCO1B1¹¹.

Una alteración de la captación hepática de varias estatinas ha sido demostrada en pacientes que presentan un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en los genes que las codifican, en concreto, la variante rs4149056 produce una sustitución en los haplotipos SLCO1B1*5, *15 y *17 que condicionan la baja o nula actividad de la proteína. Como consecuencia, aumentan los niveles de estatinas en sangre, que penetran en las células musculares y reducen la función mitocondrial inhibiendo la síntesis de la Coenzima Q10. El déficit en este metabolito, responsable de generar ATP, provoca un aumento de la producción de radicales libres y altera la degradación de proteínas musculares dando lugar a la miopatía sin aumento o mínimo de CK que podría degenerar en rabdomiolisis^{12,19}, con una tasa de mortalidad del 10%. Según “El Rotterdam Study” y recientes revisiones publicadas en 2014, la variante alélica SLCO1B1*5 en su forma homocigota (genotipo CC) induce un riesgo 17 veces mayor de aparición de miopatía que para los pacientes sin variante de baja actividad (genotipo CT) $OR_{*5/*5}=16.9$ (95% CI, 4.7 - 61.1), mientras que para heterocigotos es de casi 5 veces más: $OR_{*5/*1}=4.5$ (95% CI, 2.6 - 7.7)¹⁹⁻²¹. Además, un trabajo de Ishak Mansi et al. “Statins and musculoskeletal conditions” publicado en 2013, ha demostrado que la aparición de dichos síntomas es independiente de la duración del tratamiento, de ahí que no se suelen asociar a las estatinas. Estos hallazgos basados en estudios epidemiológicos en un amplio grupo de población, confirman que no es conveniente prescribir estatinas sin conocer previamente el resultado del estudio genómico. No obstante, debe tenerse en cuenta que las miopatías también pueden ser causadas por las interacciones entre otros medicamentos que toma el paciente conjuntamente con las estatinas. Asimismo la importancia del

descubrimiento de estas evidencias reside en el gran impacto que puede tener en un elevado número de pacientes, puesto que la forma homocigota (genotipo CC) de SLCO1B1*5 afecta entre el 10 y el 25% de la población^{19,21}.

La determinación plasmática de CK no se recomienda debido a su frecuente elevación ante mínimos traumatismos o actividad física más o menos intensa. Sólo se realizará en aquellos casos en los que los niveles plasmáticos de CK se encuentren 10 veces más elevados de lo normal o que las manifestaciones clínicas sean muy graves.

Todo ello ha motivado la elaboración de guías clínicas donde se especifica el algoritmo de decisión que se debe seguir en los pacientes que son tratados con estatinas²¹. Un ejemplo de institución que ha implantado la Farmacogenética en la práctica clínica es la Universidad de Vanderbilt, Nashville (EE.UU.), centro médico pionero en ofrecer a los pacientes tratados con simvastatina, realizar el genotipado de SLCO1B1 con el fin de detectar esta variante genética. El programa se lleva a cabo en atención primaria y clínicas de cardiología. Las pruebas genéticas se realizan en pacientes con riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y que requerirían la terapia con estatinas. Los resultados obtenidos son guardados en un programa informático que genera automáticamente una alerta de riesgo elevado por miopatía en pacientes con el genotipo CC o CT²².

Por otro lado, se ha detectado un polimorfismo en el gen KIF6 que codifica la proteína Kinesin-like Protein 6 que produce la variación Trp719Arg. Aquellos individuos portadores de este polimorfismo se les ha asociado con un riesgo del 50-55% mayor de padecer enfermedades cardiovasculares y al mismo tiempo permite predecir una mejor respuesta al tratamiento de estatinas. Además se ha observado que un 60% de la población presentan una o dos variantes (Arg/Arg o Trp/Arg), lo cual sostiene el interés de su determinación dada su alta frecuencia. En base a este hallazgo, la Farmacogenética puede ayudar en la decisión de prescribir una terapéutica con estatinas personalizando así el tratamiento²³.

Por tanto, se recomienda comenzar la terapia con dosis de simvastatina bajas y realizar el genotipado de SLCO1B1 para que los facultativos consideren el riesgo de miopatía por incremento de dosis en aquellas personas que presenten el alelo C en rs4149056. En este sentido, se recomendaría disminuir la dosis de simvastatina o emplear otra estatina como fluvastatina, ya que se ve menos afectada por el polimorfismo SLCO1B1*5, así como

monitorizar periódicamente los niveles de CK. En el caso de que los pacientes homocigotos no reduzcan los niveles de c-LDL a bajas dosis de simvastatina, se le debería recomendar al clínico considerar la elección de estatina basada en la potencia, las interacciones fármaco-fármaco y las comorbilidades. Aquellas que presentan más riesgo de miopatía son la simvastatina, atorvastatina y pitavastatina¹⁹.

Sin embargo, algunos de los motivos que ofrecen las instituciones para justificar la no implantación de estas pruebas en la clínica es porque, en primer lugar, predecir razonablemente un descenso de c-LDL esperado, normalmente no es un problema usando únicamente información del paciente no genética. Además una reducción del c-LDL menor de la esperada no constituye una complicación relevante y a menudo la dosis se puede ajustar fácilmente. En segundo lugar, el efecto genético de los marcadores identificados hasta el momento es mínimo. Y por último, la variedad en el diseño de los estudios junto con las conclusiones obtenidas hacen complicada la interpretación de los resultados¹⁴.

En cuanto a **la situación actual en España**, la Farmacogenética se ha erigido como un recurso esencial para el farmacéutico de hospital, facilitando la adecuada prescripción del medicamento. En la Agencia Europea del Medicamento se recogen en muchas fichas técnicas de determinados fármacos información farmacogenética (indicando los polimorfismos que podrían tener alguna influencia en su efectividad y/o seguridad), ya que en torno al 25% de los medicamentos comercializados se conoce dicha información, lo que revela la creciente trascendencia de estos aspectos y la adaptación de las autoridades regulatorias a esta nueva realidad²¹. Sin ir más lejos, el Hospital General Universitario (HGU) Gregorio Marañón de Madrid se sitúa actualmente como un referente nacional para otros centros hospitalarios que pretenden instaurar o desarrollar la Farmacogenética en sus servicios de Farmacia Hospitalaria. La Unidad de Farmacogenética del HGU Gregorio Marañón nació en el año 2005-2006 con el fin de abordar el reto de organizar una Unidad de Medicina Personalizada. Ante el enorme desafío de crear una Unidad de Farmacogenética, se optó por tratar de aprender de otros centros hospitalarios más avanzados en este ámbito, como el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela o el Hospital de Sant Pau en Barcelona²⁴.

Existe una creciente fiabilidad en las diversas tecnologías involucradas, y se esperan unas menores tasas de fracaso y una progresión más rápida en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, así como terapias más exitosas para subgrupos particulares de pacientes². Las pruebas que realiza el laboratorio de Farmacogenética en la actualidad son: detección del alelo *5701 del gen HLA-B (para tratamiento con Abacavir), detección de alelos *2A, *3A, *3B y *3C del gen de la Tiopurina metiltransferasa (TPMT) (para el tratamiento con 6-mercaptopurina o azatioprina), detección del alelo *28 del gen UGT1A1 (para el tratamiento con Irinotecán), detección del alelo *2A del gen DPYD (para el tratamiento con 5-Fluorouracilo o con Capecitabina.), detección genotipo IL28B (para el tratamiento de la hepatitis C)^{2, 24}.

A pesar del gran número de estudios que ha habido sobre la asociación entre respuesta farmacológica y genes, se ha necesitado mucho tiempo para llegar a una validación de todos los conocimientos. Uno de los principales problemas se debe a la heterogeneidad de las poblaciones de los pacientes y sus fenotipos o a la dificultad de disponer de tamaños de muestra adecuados.

Las áreas en las que se han centrado la mayor parte de los esfuerzos en investigación Farmacogenética en los últimos años son las enfermedades oncológicas, las alteraciones psiquiátricas y neurológicas y, en menor medida, el campo de las enfermedades cardiovasculares. En cada una de ellas, ha emergido el estudio de las vías de metabolización de los fármacos para determinar la actividad y gran parte de las reacciones adversas de los mismos. Antes de iniciar una terapia, se realiza un análisis genético al paciente con un kit que contiene el material necesario para llevar a cabo la recogida de muestra biológica y posterior almacenamiento y transporte al laboratorio que es facilitado por el mismo. De esta manera, se podrá determinar de una forma fácil y sencilla, la capacidad de metabolizar diferentes clases de fármacos, de ahí que sea clave en investigación^{2,21}.

No obstante, en nuestro país, la aplicación clínica de las técnicas farmacogenéticas es aún muy dispar y heterogénea, ya que existen importantes problemas para obtener financiación de proyectos y resulta complicada la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica. Además, para hacer efectiva la medicina personalizada, las técnicas genómicas deben estar estandarizadas e integradas dentro de los sistemas de salud. La aplicación completa de la

medicina personalizada requiere cambios en las políticas reguladoras y económicas así como en la legislación relacionada con la protección de datos. En el ámbito de la Sanidad Pública, se aplica en oncología ya que el nivel de riesgo al que se expone al paciente es muy elevado o bien se necesitan marcadores para saber si los fármacos serán adecuados debido a que el tratamiento oscila entre 1000-2000 euros al mes, aunque en estos casos la Farmacogenética consiste en observar los polimorfismos del gen en el tumor. A nivel cardiovascular su implantación es prácticamente nula y en otras áreas como prótesis de rodilla, exploraciones de laboratorio o imagen o próstata las listas de espera son innumerables. Todas las Comunidades Autónomas están económicamente ahogadas y esto supone no poder añadir más gastos²⁵.

Por otro lado, en las aseguradoras de salud, el diagnóstico por imagen ocupa principalmente el presupuesto. Asimismo, consideran la Farmacogenética “Medicina Preventiva” y, por tanto, no deben incluirla en sus petitorios. Además habría que tener en cuenta que ellos no pagan los medicamentos. Por último, la mayoría de consultas privadas tienen como base las aseguradoras que no cubren la Farmacogenética. Los médicos tienen que convencer al paciente para realizar el test, que han de costearse ellos mismos, y así asegurar una correcta prescripción. Este proceso requeriría un tiempo (10-15 minutos) que necesariamente han de destinar a cada consulta y, con el sueldo que reciben de las grandes compañías, han de hacer mínimo una visita cada 15 minutos, de lo contrario no podrían hacer frente al resto de gastos que requiere la clínica²⁵.

El coste de la implantación de la Farmacogenética, si es por grupos de patologías, costaría entre 200-300 euros. Un test “completo” con los polimorfismos de los 14 genes más frecuentes y que cubran una amplia gama de fármacos, cuesta alrededor de 750 euros. Laboratorios como Eugenomic, ofrecen este tipo de servicio y cuentan con un software único en Europa también empleado en otros países europeos y de Hispanoamérica²⁵.

Si observamos una de las principales ventajas de estudiar el genotipo, es que éste no varía a lo largo de la vida de una persona, por tanto, lo que en un principio encarece el proceso, a largo plazo sería una inversión de futuro puesto que sólo es necesario determinarlo una vez. Otros beneficios resultantes de analizar datos genéticos son el ahorro de costes, al mejorar la eficacia y seguridad en la elección del fármaco, evitando los efectos secundarios y

costes asociados en los pacientes que es poco probable que respondan o no lo hagan adecuadamente, y se conseguiría una mayor adherencia al tratamiento y, por tanto, una mayor probabilidad de éxito terapéutico. Un ejemplo que demostraría esta afirmación sería respecto al clopidogrel. Un reciente editorial de Larisa H y cols. en “Pharmacotherapy” subraya, que a la luz de los conocimientos actuales, el coste no debería ser una barrera para implementar el estudio farmacogenético de CYP2C19 en pacientes tratados con clopidogrel. Esta afirmación parte, principalmente, de los resultados obtenidos en un estudio de coste-efectividad de Reese y cols. donde se confirma que el genotipado de CYP2C19 para clopidogrel es coste-efectivo en la indicación post-síndrome coronario agudo y/o intervención percutánea. Por lo tanto, resulta evidente que muchos de estos test no sólo son eficaces, sino que también suponen importantes ahorros, por lo que habría que plantearse si, aparte de cuestiones económicas y clínicas, a día de hoy puede resultar ético no ofrecer este tipo de recursos a pacientes que pueden beneficiarse extraordinariamente de ello.

CONCLUSIÓN

Desde la década pasada, y con más intensidad en los últimos años, la Farmacogenética ha experimentado un gran impulso, abriendo nuevas expectativas en el campo de la salud y la enfermedad. El conocimiento del genoma humano ha abierto grandes oportunidades, tanto para el diseño y obtención de nuevos fármacos como para el desarrollo de la farmacoterapia personalizada. La Farmacogenética permite dirigir más adecuadamente los tratamientos y reducir efectos adversos por lo que, *a priori*, se puede presuponer su coste-efectividad.

Desgraciadamente, el desarrollo y la aplicación de la Farmacogenética no es homogéneo en todos los hospitales españoles. Como toda disciplina en proceso de implantación, aún queda un largo camino por recorrer, pero cada vez son más los servicios de Farmacia que están instaurando o tienen la intención de iniciar estas determinaciones. Las barreras para la implantación de la Farmacogenética van más allá de los impedimentos económicos explicados anteriormente. También existen obstáculos logísticos como son: identificar cuándo ordenar una prueba farmacogenética en la consulta diaria o el tiempo de espera para obtener el resultado de dichas pruebas. Además, su implantación supone un reciclaje de conocimiento y formación de todo el personal sanitario, especialmente de los médicos, ya que deben de ser capaces no sólo de pedir estos análisis y saber en qué consisten,

si no también en saber interpretarlos correctamente para tomar una decisión en base a ellos. Por ello, es importante el desarrollo de ensayos clínicos que ayuden a descubrir y confirmar marcadores genéticos asociados con la respuesta a fármacos, fundamentalmente aquellos dirigidos al tratamiento de enfermedades con elevadas tasas de fracaso terapéutico, falta de eficacia o efectos adversos graves como son las enfermedades cardiovasculares, así como ensayos sobre el impacto económico en el sistema de salud².

Cada vez será mayor el número de test genéticos que salgan al mercado y será muy importante que empecemos a comprender el impacto que las pruebas genéticas tendrán en la asistencia y el gasto sanitario, que se deberá evaluar teniendo en cuenta su potencial valor añadido, antes de que dichas pruebas sean de uso generalizado. En este sentido, los farmacéuticos podemos jugar un papel clave en la correcta aplicación de estas técnicas, ya que estamos implicados en la selección y protocolización del uso del medicamento en todo el ámbito sanitario, además de realizar de forma habitual el seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes²¹. En el futuro, la Farmacogenética se considerará como la respuesta para el uso racional de los medicamentos y la medicina personalizada será inevitable.

Desde nuestro punto de vista, es cierto que esta disciplina ya es una realidad en oncología en los países desarrollados y, en general, cada vez más presente en el sistema sanitario americano pero aún está muy lejos de que se implante en los protocolos de actuación clínica y se imponga como análisis de obligada realización en nuestro país. Existe una reticencia por parte del personal sanitario en aprender los conceptos de esta disciplina y ver la cantidad de beneficios comentados anteriormente que podría aportar. A pesar de las predicaciones del personal experto, se sigue pensando que los controles periódicos serán suficientes para evitar hemorragias en el caso del Sintrom y los nuevos anticoagulantes. Los valores que se obtienen como resultado de introducir los genes CYP2C9 y del VKORC1 para conocer la dosis semanal más adecuada oscilan de 7 a 40 mg, pero si a un paciente que necesita 7 mg, le administras 25 mg, antes de que se haga el análisis es posible que haya sufrido una hemorragia. ¿Qué más tiene que ocurrir para pensar que esta actuación no es suficiente? Ante esta situación la respuesta del facultativo es que es mejor limitarse a aplicar los protocolos actuales y opinar que “todo esto es muy nuevo y está por ver” cuando existen evidencias científicas que avalan los hechos e instituciones como la FDA que recomienda con un recuadro en negro la importancia de aplicar la Farmacogenética en los folletos de estos

medicamentos en Estados Unidos. Es más, la European Heart Association ya está exponiendo en las guías terapéuticas de los nuevos anticoagulantes de 2015 aplicar la Farmacogenética aún cuando están siendo promocionados como que “no requieren análisis” y resulta que presentan tantas hemorragias como el Sintrom. Actualmente en Estados Unidos se están presentando en los tribunales muchos pleitos por esta causa con bufetes de abogados especializados.

También podríamos comentar la situación del clopidogrel, las estatinas y, en general, de la mayoría de fármacos prescritos por los cardiólogos, que no hay que olvidar que son excelentes fármacos, pero el problema reside en ignorar unos conceptos preventivos y sencillos en la prescripción.

De nosotros, los profesionales sanitarios, depende en gran medida que esto mejore. La línea de trabajo es muy buena pero se necesita un impulso por parte del sistema sanitario y personal médico para seguir avanzando. Aplicar la Farmacogenética es un acto de buena práctica y de respeto para la seguridad del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corella D, Ordovás J.M. Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. Investigación y ciencia. 2007
2. Cabaleiro T, Abad-Santos F. Farmacogenética-Presente y futuro. Actualidad en Farmacología y Farmacoterapia. 2011; 1 (9):13-18.
3. Quiñones S. Luis, Roco A. Ángela, Miranda M. Carla. Farmacogenómica: aplicaciones cardiovasculares. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26(2): 200-203
4. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
5. Dr. Andrés Arribas, I. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Discurso leído en el acto de su recepción académica. Zaragoza, 23 de marzo de 2010. Academia de Farmacia “Reino de Aragón”.
6. Van Schie Rianne M.F., Verhoef Talitha I., Maitland-Van Der Zee Anke-Hilse et al. Future of Pharmacogenetics in Cardiovascular Diseases. Pharmacology. 10: 207-219
7. Velázquez B, Lorenzo P, Moreno A. Farmacología básica y clínica. 18ª Edición. Madrid: Médica Panamericana; 2008
8. Weeke P, Roden D.M. Pharmacogenomics and Cardiovascular Disease. NIH-Curr Cardiol Rep. 2013. 15(7): 376
9. García-Sabina A, et al. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. Farmacia Hospitalaria 2012; 2 (36).

10. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002;86:5-18.
11. Fernández Sanchís D. Factores de elección de estatina para los algoritmos de prescripción. *Revista O.F.I.L.* 2014, 24;2:115-130.
12. Thompson P.D, Clarkson P, Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289(13):1689-1690.
13. Berengue M, Gomez M. Protocolo para el seguimiento del tratamiento farmacológico individualizado en pacientes con anticoagulación oral. *Consejería de Salud y Bienestar Social.* 1ª edición. Andalucía 2012; 11-13
14. Valdes R, Payne D, Linder M. *Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice.* Washington; 2010
15. Real Academia de Farmacia de Cataluña. *Recomendaciones de la Academia.* Barcelona; 2013. p 100
16. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [homepage en Internet] EEUU: Food and Drug Administration
17. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M. Effects on bleeding complications of pharmacogenetic testing for initial dosing of vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis [Monografía en Internet] Mantua, Italia: Department of Transfusion Medicine and Hematology, Carlo Poma Hospital; 2014
18. Strokes E.S. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. *European Heart Journal*; 2015, 36: 1012-1022.
19. Ramsey, L.B. et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Pharmaceutical Sciences Department St. Jude Children's Research Hospital*; 2014.
20. DeKeyser CE et al. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2014;24-43-51
21. Dra Sanjurjo Sáez M., Dr Jiménez Morales A., Dra Lamas MJ. Farmacia Hospitalaria como motor de la Farmacogenética para obtener los mejores resultados en salud. En: *III Jornada de excelencia en Farmacia Hospitalaria.* Madrid: Fundación Salud 2000; 2014.p. 6-9, 14-19, 26-31.
22. Boerner C. Vanderbilt doctors to screen patients taking statins for genetic risk factors. *Research News at Vanderbilt.* 28 de Octubre de 2011.
23. Iakoubova OA et al. Association of the Trp719Arg Polymorphism in Kinesin-Like Protein 6 with Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in 2 Prospective Trials: The CARE and WOSCOPS Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51; 435-443.
24. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. *Farmacia Hospitalaria. Monitorización farmacogenética.*
25. Sabater-Tobella J a Blázquez A, Pascual B, Serrano MI. Comunicación personal. 11 de abril de 2016.